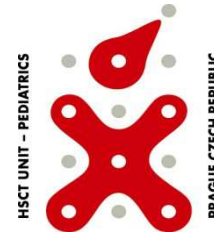


Transplantace kmenových buněk krvetvorby  
v pediatrii: historie, současnost a budoucnost.

Dlouhodobé výsledky a kvalita života pediatrických  
pacientů.

---



Keslová P., Sedláček P., Komrska V., Formánková R., Říha P.,  
Zápotocký M., Starý J.

Klinika dětské hematologie a onkologie,  
2.LF UK a FN Motol, Praha



# Alogenní transplantace kmen. buněk krvetořby v dětském věku

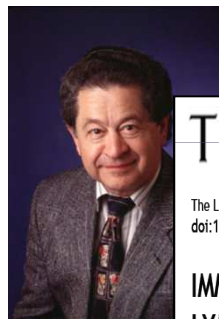
---

- Kurativní léčby maligních i nemaligních onemocnění
- Malignity – akutní leukemie, CML, MDS, lymfomy..
- Nemaligní onemocnění - těžká aplastická anémie, specifické pro dětský věk – těžké imunodeficity, metabolické vady, vrozená selhání kostní dřeně .....



# Historie transplantace pediatrických pacientů

- **Srpen 1968 – Minneapolis**  
SCID – sourozenecký dárce



prof. Richard A. Gatti

**THE LANCET** [Close]

The Lancet, Volume 292, Issue 7583, Pages 1366 - 1369, 28 December 1968  
doi:10.1016/S0140-6736(68)92673-1

**IMMUNOLOGICAL RECONSTITUTION OF SEX-LINKED LYMPHOPENIC IMMUNOLOGICAL DEFICIENCY**

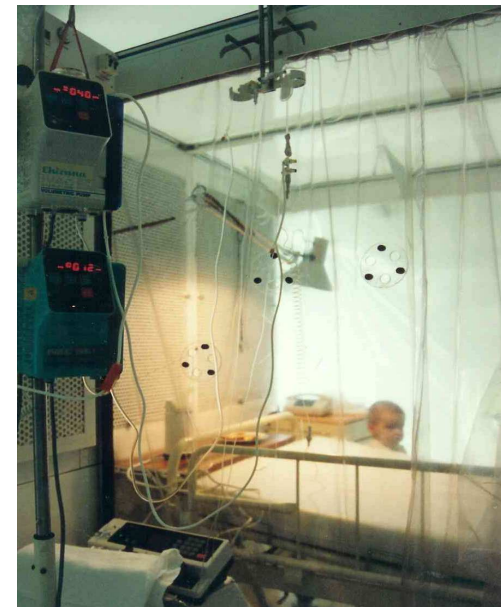
Richard A. Gatti M.D. St. Louis, Hilaire J. Meuwissen M.D. Nymegen, Hugh D. Allen M.D. Cincinnati, Richard Hong M.D. Illinois, Robert A. Good M.D., Ph.D. Minneapolis

**Abstract**

Treatment of a 5-month-old male with sex-linked lymphopenic immunological deficiency utilising immunologically competent cells from peripheral blood buffy coat and bone-marrow of a sibling donor resulted in reconstitution of both cellular and humoral immunity. Fatal graft-versus-host disease was circumvented by using donor cells which were histo compatible with the patient's cells with respect to the HL-A locus, as determined by both mixed lymphocyte cultures and lymphocytotoxic assay. A mild graft-versus-host reaction appeared at 8 days post-implantation but resolved spontaneously. Biopsies of rectal mucosa and skin indicate a continuing round-cell infiltration of host tissue 2 months post-implantation; the patient, however, remains clinically well.

From the Department of Pediatrics and the Pediatric Research Laboratories, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota 55455, United States

- **28.11.1989 Praha**
- 1. Transplantace ve FN v Motole  
- hematologie II. DK  
dárce: identický sourozenec  
příjemce: chlapec s akutní leukémií

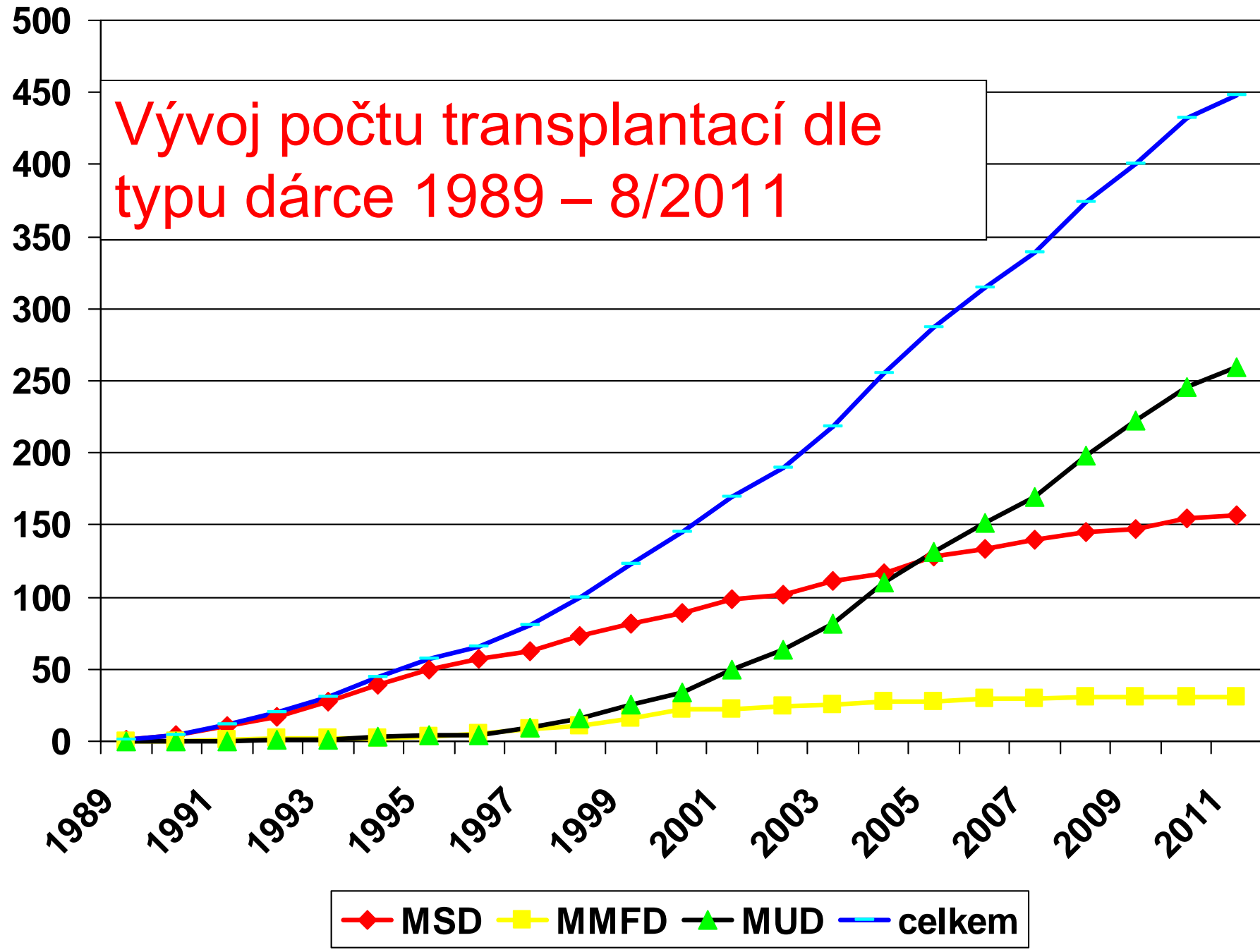




## Od 1. transplantace po současnost...

---

- 11/1989 – 8/2011 TJ KDHO FN Motol
- 448 alogenních transplantací u 417 pacientů
- Dárce : MSD 157 (35%)  
MMFD 31 (7%)  
MUD 260 (58%)
- U 33 pacientů (7%) štěpem pupečnicková krev



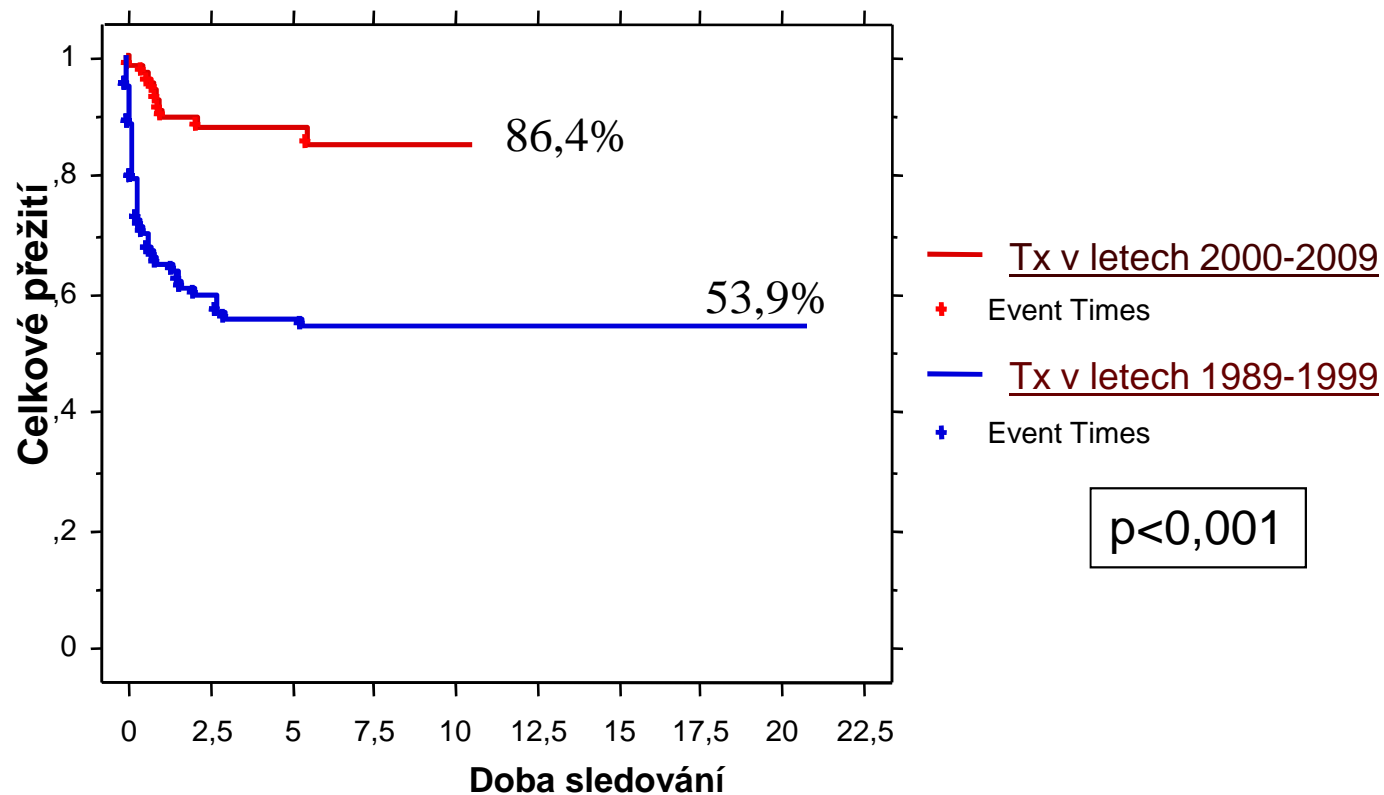


# Transplantace v čase.....

---

- Zlepšení diagnostiky, podpůrné péče, dostatek zkušeností a národní i mezinárodní spolupráce hrají nepochybně velkou roli ve významném zlepšení prognózy transplantovaných dětí.

# Overall survival u sourozeneckých transplantací 1989 – 2009



## Sourozenecké transplantace 1989 – 2009

	<b>1989-1999</b>	<b>2000-2009</b>
Počet Tx	<b>80</b>	<b>70</b>
Věk při tx	10,0 ± 5,0 1,1 – 19,1 roku	10,4 ± 6,0 0,2 – 19,8 roku
Median věku	9,7 roku	11,2 roku
Štěp – KD	61 x	60 x
Štěp – PBSC	7 x	5 x
Štěp - CB	3 x	1 x
Štěp - komb.	5 x	4 x



# Sourozenecké transplantace 1989 – 2009

## výsledky

	<b>1989 - 1999</b>	<b>2000 - 2009</b>
<b>aGVHD total</b>	<b>41,3%</b>	<b>44,3%</b>
<b>gr I - II</b>	<b>27,5%</b>	<b>37,1%</b>
<b>gr III-IV</b>	<b>13,8%</b>	<b>7,1%</b>
<b>cGVHD</b>	<b>20,6%</b>	<b>26,5%</b>
<b>žije</b>	<b>53,9%</b>	<b>86,4%</b>
<b>relaps</b>	<b>21%</b>	<b>13,5%</b>
<b>TRM</b>	<b>25%</b>	<b>3%</b>



Současné výsledky všech alogenních transplantací  
- soubor pacientů 2000-2010 na KDHO

Počet Tx: 308 u celkem 287 pacientů

102 dívek x 185 chlapců (poměr 1:1,8)

Medián věku v době Tx 8,8 let

## Štěpy

Kostní dřeň 173 - PBSC 111 - Pupečnicková krev 24

## Dárci

Shodný sourozenec (MSD) 77 (25%)

Nepříbuzný dárce (UD) 220 (71%)

Haploidentický dárce 12 (4%)



# Diagnózy pacientů k transplantaci – soubor 2000 - 2010

---

- Maligní onemocnění – total 196 (68,3%)

ALL 86, AML 38, MDS 36, JMML 6, CML 18, NHL 3, HD 2, ostatní  
7

- Nemaligní onemocnění – total 91 (31,7%)

SAA 24, FA 7, AMGT 1, PNH 1, ost. BMF 4, SCID 12, FHL 7, CGD  
5, WAS 5, ost. ID 7, MPS 6, ALD 3, ost DMP 5

# Současné výsledky - transplant related mortality (TRM) soubor 2000-2010

---

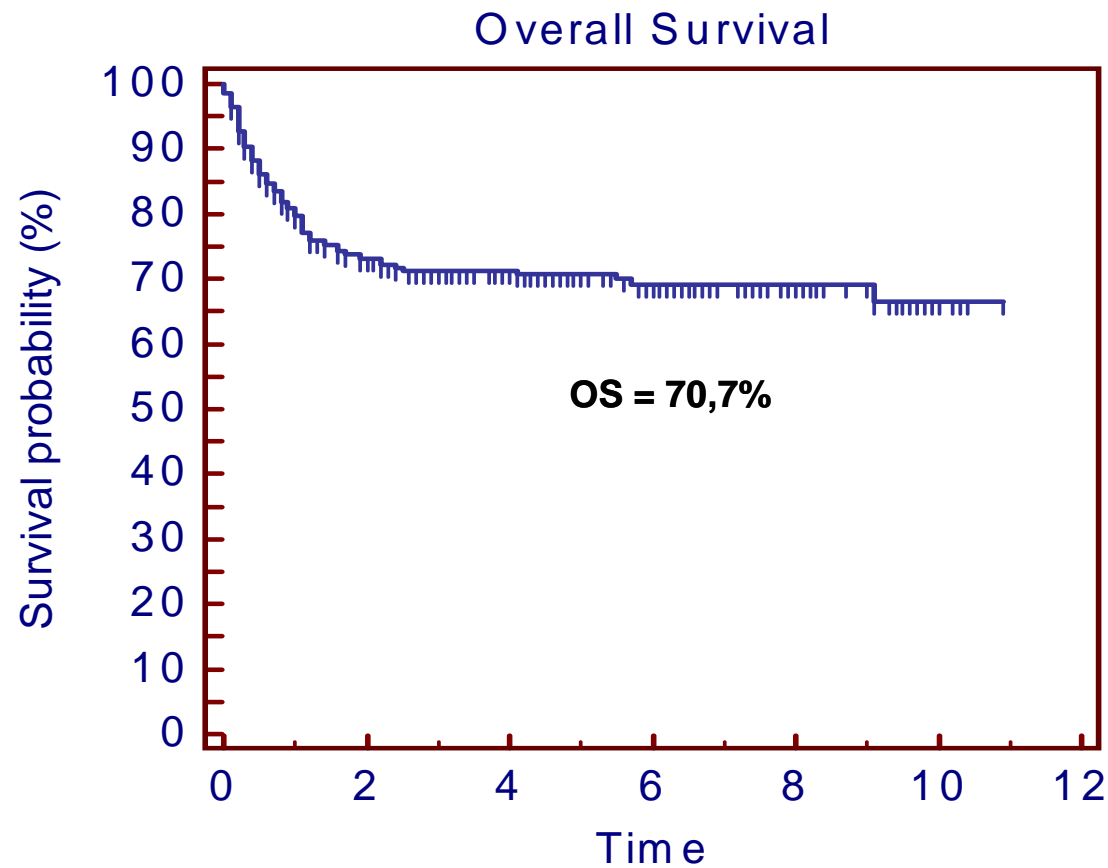
## **Celková TRM**

Všichni pacienti	53 pacientů zemřelo ze 287 (18,5%)
Věk nad 15 let	18 pacientů zemřelo ze 71 (25%)
Mladší děti	35 pacientů zemřelo z 216 (16%)

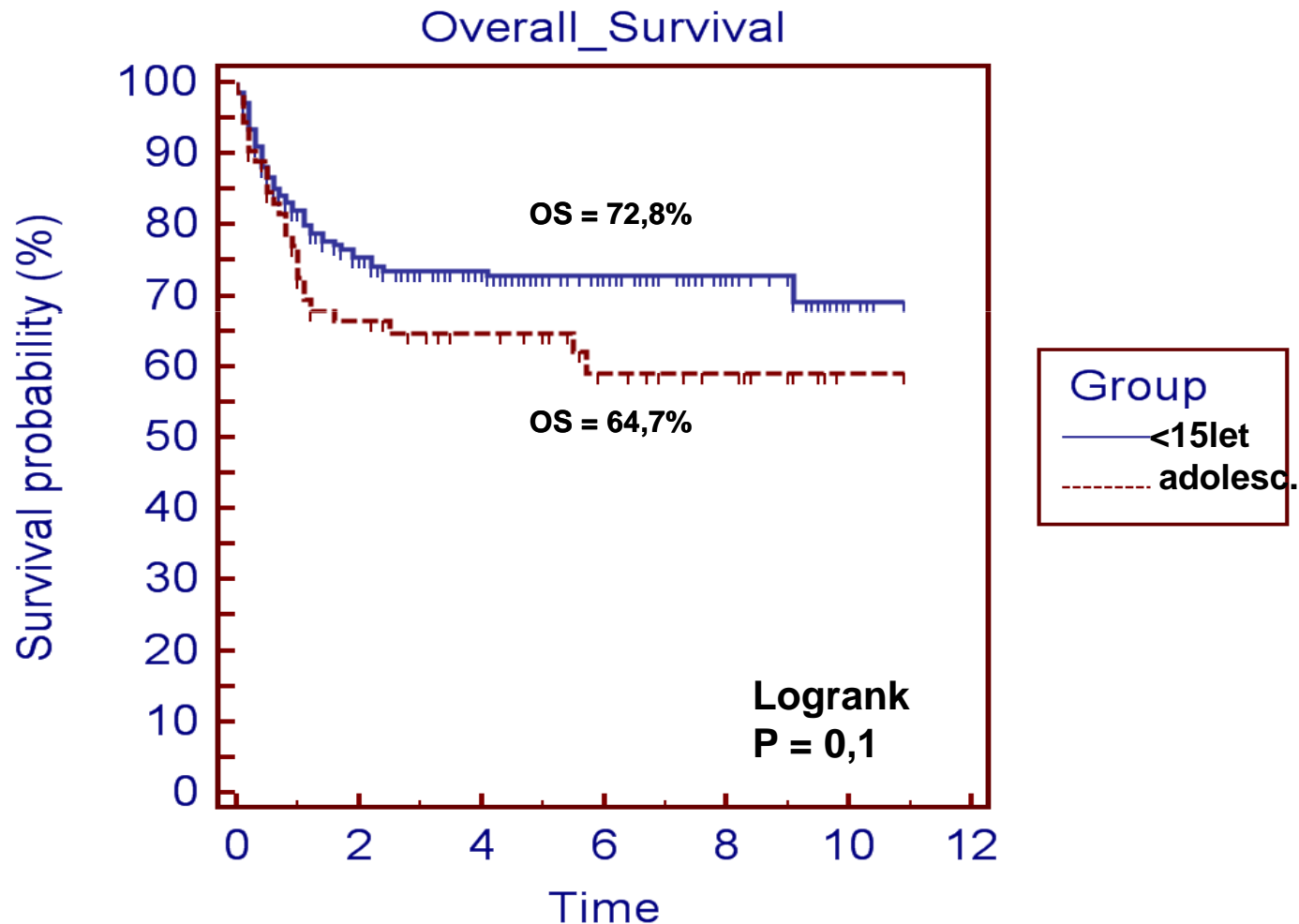
## **TRM do D+100**

Všichni pacienti	21 pacientů zemřelo ze 287 (7,3%)
Věk nad 15 let	7 pacientů zemřelo ze 71 (10%)
Mladší děti	14 pacientů zemřelo z 216 (6,5%)

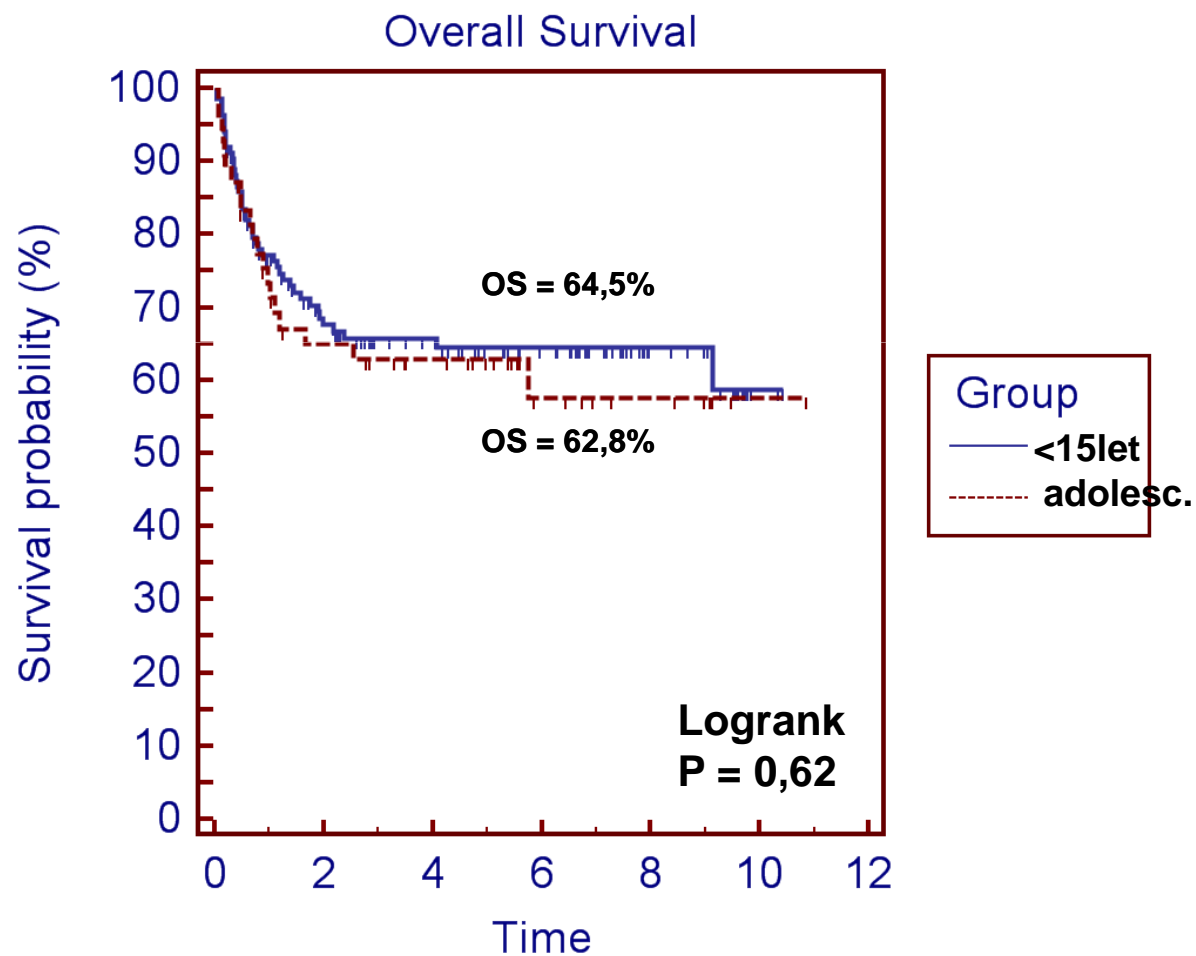
# Pravděpodobnost 5letého přežití u všech Tx soubor 2000 – 2010



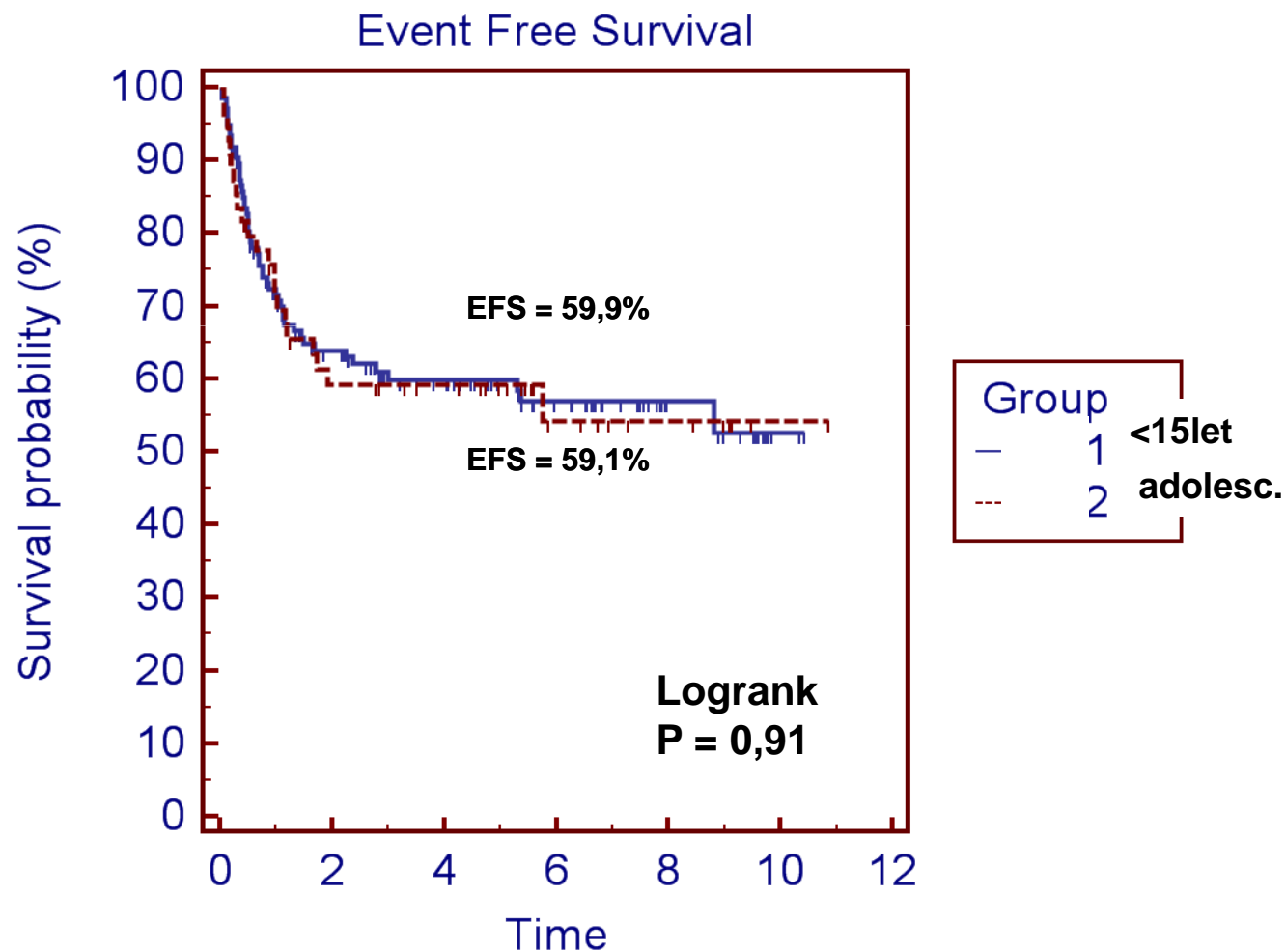
# Pravděpodobnost 5letého přežití – soubor 2000 – 2010 porovnání adolescentů vs. mladší děti



# Pravděpodobnost 5letého celkového přežití u pacientů s maligním onemocněním soubor 2000 -2010



# Pravděpodobnost 5letého přežití bez eventů u pacientů s maligním onemocněním soubor 2000-2010





# Zlepšení výsledků x pozdní následky

---

- Zlepšování výsledků transplantací
- Stoupající počet vyléčených pacientů
- Kvalita jejich života





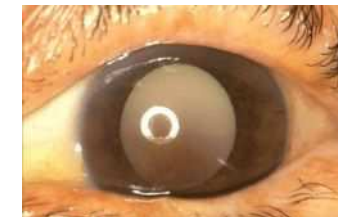
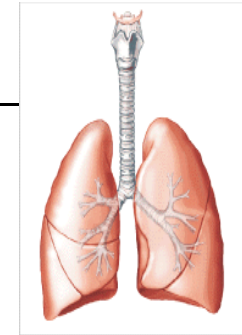
# Pozdní následky – soubor pacientů

---

- Pacienti transplantovaní pro maligní či nemaligní onemocnění a žijící nejméně 1 rok po transplantaci
  
- Datum transplantace : 11/1989 – 12/2009
- Počet pacientů : 243
- Chlapci/dívky: 153/90
- Věk pacientů v době transplantace  
0.2 – 20.5 roku (median 8.6)
- Věk při follow – up  
2.1 – 38.0 (median 17.1)
- Follow – up od transplantace  
1.1 – 21.7 roku (median 7.3)

## Výsledky – pozdní komplikace

Plicní postižení	36.6%
Pozdní infekce	34,6%
Poruchy funkce štítné žlázy	37.4%
Hypogonadismus nad 14 let věku	51.3%
Porucha růstu	21%
Katarakta	17.7%
Kloubní a kostní komplikace	14.4%
Postižení srdce, hypertenze	26.3%
Dyslipidemie	11.5%
Těžší neurologické postižení	13.6%
Sekundární malignita	3.3%
<b>Žádná komplikace</b>	<b>10,7%</b>



# Pozdní endokrinologické následky

## ❑ Porucha funkce štítné žlázy 91/243 37.4%

- ❑ Hypothyreosa : 89
- ❑ Léčba L-thyroxin : 56
- ❑ Hyperthyreoza : 2    strumektomie : 1

## ❑ Porucha růstu 51/243 21%

- ❑ Léčba růstovým hormonem : 16

## ❑ Hypogonadismus ve věku nad 14 let

81/158 51.3%

- ❑ Substituční léčba : 59/158 (37,3%)

## ❑ Fertilita - 13 pacientů (14,1% ve věku nad 20 let)

má celkem 20 dětí (SAA 7 ALL 3 AML 2 MDS 1  
- CTO 2 Bu 3)



# Pozdní následky

---

## □ **Plicní komplikace 89/243 36.6%**

- Obstruktivní : 44
- Restriktivní : 54
- středně těžké až těžké : 31/89 35%
- Bronchiolitis obliterans : 5 (2.1%)

## □ **Postižení kloubů a kostí 35/243 14.4%**

- Aseptická nekroza : 14 (5,8%, ve skupině nad 14 let 8,9%)
- Operace ASN : 8/14

## □ **Katarakta 43/243 17.7%**

- operace : 7 (+CTO : 30,9%)

# Pozdní následky

---

- Srdeční komplikace + hypertenze 64/243  
26,4%
- Hypertenze : 29/243 (11,9%) u pac. nad 20 let 26,1%
  
- Těžší neurologické postižení 33/243 13.6%
  
- Pozdní infekce 84/243 34,6%
- Herpes zoster 46/243 18.9%
- Seps 18/243 7,4%
- hepatitis B: 1 hepatitis C: 1
  
- DM – 3 pacienti (2x inzulin dependentní, 1x na PAD)

# Pozdní následky

---

- Sekundární malignity 8/243 3,3%
  
- Lymfom 3x (EBV asoc. DLBCL 2x, periferní T lymfom 1x) – vždy bb. dárcovského původu
- Papilární Ca ŠŽ 3x (všichni CTO)
- Ca jazyka (nízce dif. dlažd. rohovějící) 1x (stp. cGVHD)
- Melanom 1 x (po CTO)
  
- Všichni žijí v remisi

# Pozdní následky – psychosociální

---

□ Psychologické / psychiatrické potíže 18/243  
7,4 % (u pac. nad 20 let 10,9%)

□ **Vzdělání**

ve skupině nad 20 let 34,8% studuje či  
ukončilo VŠ



ale ve skupině nad 20 let nepracuje 27,9%



# Doprovodné aktivity

- Podpora vzdělávání
- Rekondiční pobyty pro děti a rodiče
- Účast na společenských a sportovních aktivitách





# Závěr

---

- Transplantace kmenových buněk krvetvorby v dětském věku dává v současné době vysokou šanci na vyléčení základního onemocnění.
- Incidence pozdních komplikací u dlouhodobě přežívajících pacientů po HSCT v dětském věku v čase roste.
- Se stoupajícím věkem našich pacientů lze předpokládat další možné komplikace (metabolický syndrom, kardiovaskulární onemocnění...).
- Celoživotní multidisciplinární pravidelné sledování považujeme za důležitou součást potransplantační péče.

# Poděkování

- **Externím spolupracovníkům**
  - **registry dárců Praha, Plzeň**  
M. Kuříková, I. Kolaříková, L. Záhlová  
H. Pitrová, J. Navrátilová
  - **laboratoře ÚHKT**  
M. Dobrovolná, M. Vraná, H. Čechová,  
Petr Kobyłka, Š. Rahmatová, I. Fales, A. Hrubá...
- **Dětským klinikám a PSDH**
- **Organizacím podporující TJ KDHO**  
(Haima, Kapka naděje...)
- **Prof. J. Starý, prof. P. Sedláček,**  
**lékaři a sestry KDHO**



**A Vám za pozornost.....**

Podpořeno grantem IGA MZČR NT 11299 a výzkumným záměrem MZ0FNM2005